

ПРОТЕАСОМЫ: СВЯЗЬ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**И.В. Кондакова, Е.Е. Шашова, Е.С. Колегова,
Е.А. Сиденко, Л.В. Спирина**

*НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия, kondakova@oncology.tomsk.ru*

Главной причиной летальных исходов при злокачественных новообразованиях является опухолевая прогрессия, основными характеристиками которой являются инвазия и метастазирование. Возникновение и развитие злокачественных новообразований связано с активацией пролиферации, ингибированием процесса апоптоза, нарушением клеточного цикла, а также стимуляции выработки факторов роста. Протеасомы принимают участие в

реализации и контроле этих важнейших процессов, деградируя молекулы путей передачи сигналов от ростовых факторов и, частично, самих рецепторов ростовых, транскрипционных факторов, осуществляет протеолиз белков, превращает неактивные белки-предшественники в активные, участвует в презентации комплекса гистосовместимости I типа, регулирует транскрипцию генов [Шарова Н.П., 2013, Sharova N., 2008]. Протеасомы участвуют в деградации белков актинового цитоскелета, в том числе актинсвязывающих белков, таких как филамины, гельзолин и кофилин [Yoo Y., 2010]. Существуют данные об активном участии протеасом в деградации некоторых белков, играющих важную роль в процессе метастазирования, таких как бета-катенин [Кондакова И.В., 2014].

Протеасома является мультикаталитическим мультисубъединичным комплексом. Каталитические комплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Они отличаются строением, молекулярной массой и коэффициентом седиментации. Ядро протеасомы представляет собой полый цилиндр, образованный четырьмя лежащими друг на друге кольцами. Каждое из них состоит из семи белковых субъединиц, причем периферические кольца сформированы субъединицами α -типа, а два центральных – β -типа. Три из этих β -субъединиц ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$) проявляют специфическую субстратную каталитическую активность: каспазаподобную, трипсинподобную и химотрипсинподобную, соответственно [Kish-Trier E., 2013; Schmidt M., 2014]. Полный протеолиз происходит в 26S протеасоме, она представляет собой большой (более 2000 кДа) мультисубъединичный комплекс, присутствующий в ядре и цитоплазме всех эукариотических клеток. Именно 26S протеасома быстро разрушает белки, которые помечены для деградации убиквитином, так как 19S частицы способны распознавать убиквитинированные белки, а также расплетать их и проталкивать в протеолитическую камеру (20S), где в дальнейшем и происходит их разрушение. И раскрытие отверстия, и разворачивание субстрата требуют затрат метаболической энергии, для этого в «основании» 19S частицы присутствуют 6 различных субъединиц, обладающих АТФ-азной активностью. В результате разрушения субстрата высвобождаются не только короткие пептиды, но и убиквитин, который может быть использован повторно [Kish-Trier E., 2013; Schmidt M., 2014].

Каталитической активностью обладает также 20S-протеасома. 20S-протеасома расщепляет белки, которые содержат частично развернутые области и способны проникать в ее каталитическую камеру. К ним относятся белки с поврежденной структурой из-за старения, мутаций или окисления и белки, в которых развернутые области являются их неотъемлемой чертой [Raynes R., 2016; Kumar Deshmukh F., 2019].

Показано, что протеасомная система играет важную роль на этапах метастазирования. Увеличение химотрипсинподобной активности (ХПА) протеасом характерно для рака щитовидной железы, рака толстой кишки при распространении опухоли на регионарные лимфоузлы [9, 10]. Актуальность возможности использования показателей протеолитических систем для оценки прогноза продиктована доказательством их роли на этапах прогрессии при злокачественных новообразованиях различной локализации. Используемые в настоящее время прогностические и предсказательные критерии далеко не всегда позволяют оценить риск прогрессирования заболевания у больных с высокой степенью надежности и, следовательно, определить индивидуальный план лечения. Поэтому проблема персонализированного подхода к лечению онкологических больных имеет большое научное и практическое значение. Поиск молекулярных маркеров прогноза течения заболевания приобретает большое значение [11].

В нашем исследовании показана связь протеасомной системы с гематогенным, лимфогенным метастазированием рака и выживаемостью онкологических больных. Так, при плоскоклеточном раке головы и шеи высокая ХПА протеасом в опухолевой ткани связана с хорошим прогнозом 2-летней общей выживаемости больных. При светлоклеточном раке почки, характеризующимся появлением отдаленных метастазов, наблюдалось выраженное снижение тотальной активности протеасом по сравнению с опухолями без метастазов. Показано, что при эпителиальном раке яичников концентрация циркулирую-

щих в плазме крови протесом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения первичного лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью. Также у больных раком яичников низкая активность протеасом в ткани первичной опухоли ассоциировалась с интраперитонеальным метастазированием. При проведении анализа выживаемости у больных раком ободочной кишки и раком желудка установлено, что высокий уровень ХПА протеасом в опухоли ободочной кишки и желудка является неблагоприятным фактором в отношении 2-летней безметастатической выживаемости (Рис.1., Рис.2).

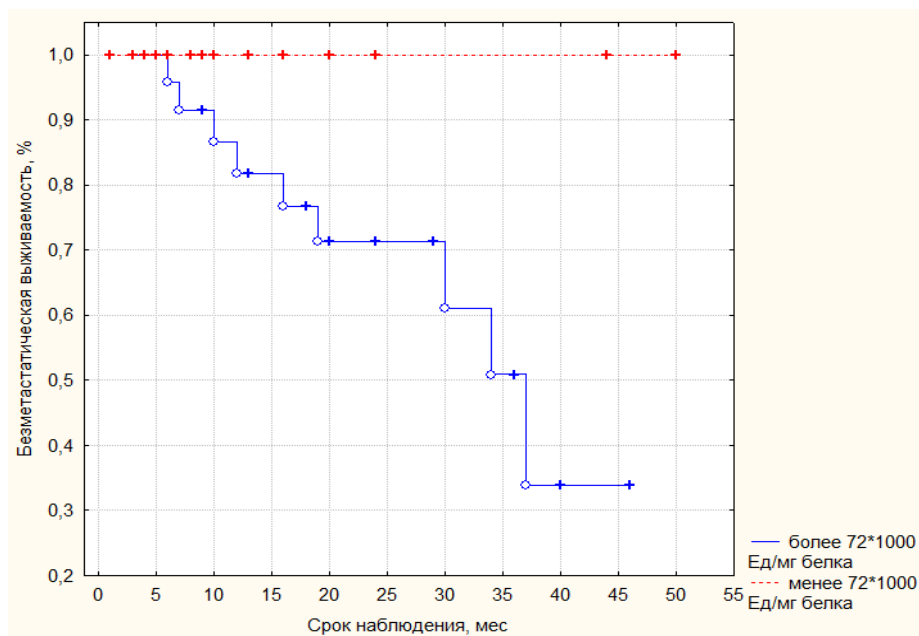


Рисунок 1. – Показатели 2-летней безметастатической выживаемости больных раком ободочной кишки в зависимости от химотрипсинподобной активности протеасом в опухоли

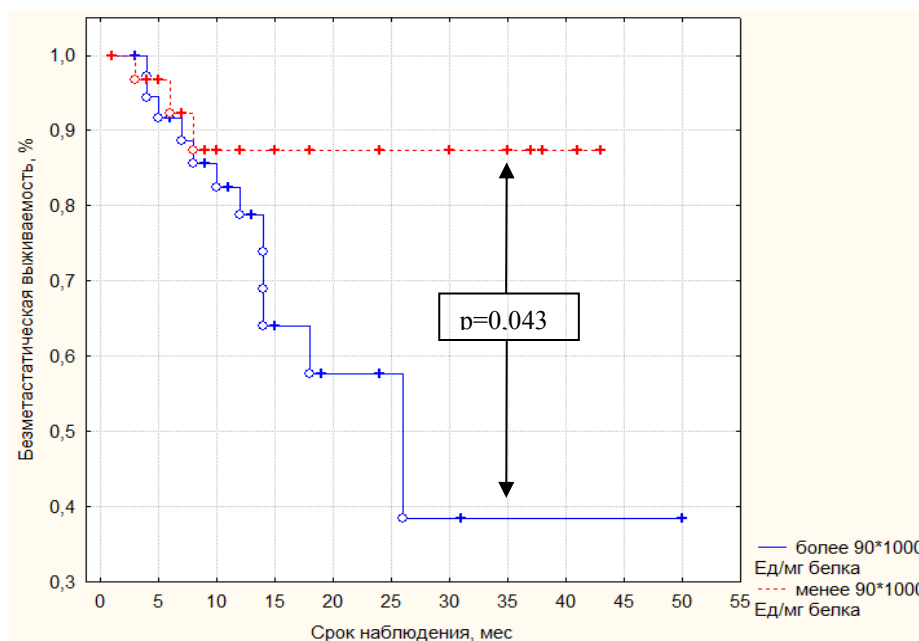


Рисунок 2. – Показатели 2-летней безметастатической выживаемости больных раком желудка в зависимости от химотрипсинподобной активности протеасом

Таким образом, при изучении прогностической значимости химотрипсинподобной активности протеасом при раке ободочной кишки и раке желудка показано, что этот показатель влияет на безметастатическую выживаемость пациентов. В этой связи, использование новых молекулярных маркеров дает возможность прогнозировать метастазирование рака уже на стадии диагностики патологического процесса, и, следовательно, принимать необходимые меры, для того чтобы его предотвратить. Значение и биологическая роль протеасом в развитии злокачественных опухолей важна на этапах опухолевой прогрессии. На сегодняшний день результаты о возможности определения протеасом как маркеров прогноза метастазирования представляются весьма перспективными и требуют дальнейшего изучения.

Список использованных источников

1. Шарова Н.П. Протеасомы в судьбе злокачественной опухоли // Природа. – 2008. – № 5. – С. 20-26.
2. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. – 2008. – Vol. 2(3). – P. 152-161.
3. Yoo Y., Ho H.J., Wang C., Guan J.L. Tyrosine phosphorylation of cofilin at Y68 by v-Src leads to its degradation through ubiquitin-proteasome pathway // Oncogene. – 2010. – Vol. 29(2). – P. 263-272.
4. Кондакова И.В., Юнусова Н.В., Спирина Л.В. и др. Связь активности внутриклеточных протеиназ с содержанием локомоторных белков в тканях первичных опухолей и метастазах при раке яичников // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, № 6. – С. 735.
5. Kish-Trier E., Hill C.P. Structural biology of the proteasome. Annu. Rev. Biophys. 2013; 42: 29-49.
6. Schmidt M., Finley D. Regulation of proteasome activity in health and disease. Biochimica et Biophysica Acta. 2014; 1843(1): 13-25.
7. Raynes R., Pomatto L.C., Davies K.J. Degradation of oxidized proteins by the proteasome: distinguishing between the 20S, 26S, and immunoproteasome proteolytic pathways. Mol. Asp. Med. 2016; 50: 41-55.
8. Kumar Deshmukh F., Yaffe D., Olshina M.A., Ben-Nissan G., Sharon M. The Contribution of the 20S Proteasome to Proteostasis. Biomolecules. 2019; 9(5): 190.
9. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., et al. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – 156 (2). – p. 242-244.
10. Ivanova E.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., et al. Chymotrypsin-like activity of proteasomes and total calpain activity in gastric and colorectal cancer. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – 157(6). – p.781-784.
11. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопросы онкологии. 2012. – Т. 58. – № 1. – С. 26-32.